

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 674**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61K 31/4468** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.03.2010 PCT/GB2010/000374**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.09.2010 WO10100414**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2010 E 10711246 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 2403482**

54 Título: **Formulación resistente al abuso**

30 Prioridad:

**04.03.2009 WO PCT/GB2009/000592**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**23.03.2018**

73 Titular/es:

**EMPLICURE AB (100.0%)  
Virdings allé 32B  
754 50 Uppsala, SE**

72 Inventor/es:

**BREDENBERG, SUSANNE;  
DAHLGREN, ANNA;  
SÄGSTRÖM, ANDERS y  
ENGQVIST, HAKAN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 660 674 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Formulación resistente al abuso

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas no susceptibles de abuso que proporcionan la liberación controlada de principios activos, tales como analgésicos opioides, en el tracto gastrointestinal. La invención también se refiere a procedimientos de fabricación de dichas composiciones farmacéuticas.

**Antecedentes**

10 La enumeración o análisis de un documento aparentemente publicado previamente en la presente memoria descriptiva no debe tomarse necesariamente como un reconocimiento de que el documento es parte del estado de la técnica o es de conocimiento general común.

Los opioides son ampliamente usados en medicina como analgésicos, por ejemplo, en el tratamiento de pacientes con dolor intenso, dolor crónico o para tratar el dolor después de la cirugía. De hecho, actualmente se acepta que, en la paliación de un dolor más intenso, no existen agentes terapéuticos más eficaces.

15 El término "opioides" se usa típicamente para describir un fármaco que activa receptores opioides, que se encuentran en el cerebro, la médula espinal y el intestino. Existen tres clases de opioides:

- (a) alcaloides de opio de origen natural. Estos incluyen morfina y codeína;
- (b) compuestos que son similares en su estructura química a los alcaloides de opio de origen natural. Estos denominados semi-sintéticos se producen por modificación química de este último e incluyen los similares de diamorfina (heroína), oxicodona e hidrocodona; y
- 20 (c) compuestos verdaderamente sintéticos como el fentanilo y la metadona. Dichos compuestos pueden ser completamente diferentes en términos de sus estructuras químicas a los compuestos de origen natural.

De las tres clases principales de receptores opioides ( $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$ ), las propiedades analgésicas y sedantes de los opioides proceden principalmente del agonismo en el receptor  $\mu$ .

25 Los analgésicos opioides se usan para tratar el dolor intenso y crónico del cáncer terminal, a menudo en combinación con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), así como también el dolor agudo (p. ej., durante la recuperación de la cirugía). Además, su uso está aumentando en el tratamiento del dolor crónico no maligno.

30 El tratamiento óptimo del dolor crónico requiere cobertura permanente. A este respecto, a los pacientes con cáncer que requieren opioides generalmente se les administran opioides de liberación lenta (morfina de liberación lenta, oxicodona o cetobemidona o fentanilo transdérmico). Las formulaciones farmacéuticas que pueden proporcionar una liberación sostenida de principios activos permiten al paciente obtener esta analgesia basal con un número mínimo de dosis por día. Esto, a su vez, mejora el cumplimiento del paciente y minimiza la interferencia con el estilo de vida del individuo y, por lo tanto, con la calidad de vida.

35 Los sistemas de entrega de fármaco de fentanilo transdérmico comprenden parches (p. ej., DURAGESIC®) que se aplican a la piel para entregar ese potente analgésico opioide, que se absorbe lentamente a través de la piel en la circulación sistémica. El dolor puede aliviarse durante hasta tres días a partir de una sola aplicación de parche.

40 Sin embargo, dichos parches no proporcionan un nivel plasmático constante de opioide durante todo el período de aplicación. Este defecto es una consecuencia inevitable de que la administración transdérmica de fentanilo da lugar a la formación de un depósito de fentanilo en el tejido de la piel. Las concentraciones séricas de fentanilo aumentan gradualmente después de la aplicación inicial de un parche, generalmente nivelándose entre 12 y 24 horas antes de alcanzar un punto de saturación, después de lo cual la absorción del principio activo permanece relativamente constante, con alguna fluctuación, durante el resto del período de aplicación de 72 horas.

45 Además, en primer lugar, en el diseño de formulaciones de liberación sostenida con fármacos extremadamente potentes, como los opioides, debe eliminarse el riesgo de "descarga de dosis" a la vista del riesgo de efectos secundarios graves y, en ocasiones, letales. En segundo lugar, un problema perenne con analgésicos opioides potentes tales como el fentanilo es el abuso por parte de los drogadictos. Los adictos normalmente abusan de las formulaciones farmacéuticas mediante uno o más de los siguientes procedimientos:

- (a) extraer una gran cantidad de principio activo de esa formulación usando ácido y/o alcohol en solución, que luego se inyecta por vía intravenosa. Con la mayoría de las formulaciones farmacéuticas disponibles en el mercado, esto se puede hacer con relativa facilidad, lo que las hace inseguras o "susceptibles de abuso";
- 50 (b) calentar (y luego fumar);
- (c) aplastamiento del comprimido (y luego inhalar); y/o
- (d) en el caso de un parche, preparar un té (y luego beber).

Por tanto, existe una clara necesidad clínica no satisfecha de una formulación farmacéutica eficaz que pueda tratar, p. ej., el dolor intenso a través de una liberación sostenida de principios activos (tales como analgésicos opioides), mientras que al mismo tiempo se minimiza la posibilidad de descarga de dosis y/o abuso por parte de los adictos.

5 Una solución a este problema que se ha sugerido es la incorporación de la sustancia activa en una matriz de polímero (véase, p.ej., los documentos US2003/0118641 y US2005/0163856), que permite la liberación lenta de la sustancia activa. Sin embargo, esta solución no es adecuada ya que el drogadicto podría liberar la sustancia activa de la matriz del polímero mezclando con un disolvente (antes de la ingestión, o el disolvente puede co-injerirse con la matriz del polímero/ sustancia activa) o aplastando la matriz de polímero.

10 Las cerámicas se están volviendo cada vez más útiles para el mundo médico, en vista de que son duraderas y lo suficientemente estables como para resistir el efecto corrosivo de los líquidos corporales.

15 Por ejemplo, los cirujanos usan materiales biocerámicos para reparar y reemplazar las caderas humanas, las rodillas y otras partes del cuerpo. Las cerámicas también se usan para reemplazar las válvulas cardíacas enfermas. Cuando se usan en el cuerpo humano como implantes o incluso como revestimientos para sustitutivos de metal, los materiales cerámicos pueden estimular el crecimiento óseo, promover la formación de tejido y proporcionar protección contra el sistema inmune. Las aplicaciones dentales incluyen el uso de cerámica para implantes dentales y aparatos ortopédicos.

20 También se sabe que las cerámicas son de uso potencial como cargas o vehículos en formulaciones farmacéuticas de liberación controlada. Véase, por ejemplo, el documento EP 947 489 A, la patente de EE.UU. 5.318.779, el documento WO 2008/118096, Lasserre y Bajpai, Critical Reviews en Therapeutic Drug Carrier Systems, 15, 1 (1998), Byrne y Deasy, Journal of Microencapsulation, 22, 423 (2005) y Levis y Deasy, Int. J. Pharm., 253, 145 (2003).

25 En particular, Rimoli y col., J. Biomed. Mater. Res., 87A, 156 (2008), la solicitud de patente de EE.UU. 2006/0165787 y las solicitudes de patente internacional WO 2006/096544, WO 2006/017336 y WO 2008/142572 desvelan todas las diversas sustancias cerámicas para la liberación controlada de principios activos, con los dos últimos documentos referidos en su totalidad o en parte a analgésicos opioides, con la resistencia al abuso transmitida por la resistencia mecánica de las estructuras cerámicas.

30 Los procedimientos empleados en estos documentos típicamente implican la incorporación de principios activos en materiales cerámicos porosos preformados que comprenden, p. ej., halloysita porosa, caolín, óxido de titanio, óxido de zirconio, óxido de escandio, óxido de cerio y óxido de itrio. A este respecto, la carga del principio activo típicamente comprende remojo, extrusión-esferonización y/o criomicrogranulación. Se sabe que es difícil infundir fármaco en una estructura cerámica porosa preformada. De hecho, en el caso de los opioides, se considera que dicha metodología de incorporación de principio activo no permitirá la carga de suficiente principio activo para proporcionar dosis adecuadas para el tratamiento eficaz del dolor terapéutico, durante un tiempo prolongado, dado que la infusión de principio activo en poros preformados es algo difícil de hacer.

35 En el documento WO 2008/142572, los fármacos se incorporan durante la formación de un vehículo de cerámica usando cerámicas unidas químicamente, tales como aluminato de calcio o silicato de calcio. Aunque esto conduce a una mayor cantidad de incorporación de fármaco que es el caso típico de los materiales cerámicos preformados, la resistencia mecánica y la estabilidad química de las estructuras cerámicas descritas en el documento WO 2008/142572 es, en términos relativos, limitada, especialmente en condiciones ácidas.

40 Además, aunque las formulaciones descritas en los documentos anteriormente mencionados pueden incluir además, p. ej., polímeros hidrófobos, los procedimientos empleados implican el tratamiento previo o posterior de materiales cerámicos porosos con dichos materiales antes o después (según sea adecuado) de que la estructura cerámica se combine con el principio activo, que está contenido dentro de la matriz porosa de la cerámica.

### **Divulgación de la invención**

45 De acuerdo con la invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende una red sólida y continua, que comprende un excipiente con una alta resistencia mecánica, cuya red también comprende poros, dentro de cuyos poros se entremezcla una mezcla de un principio activo y un agente formador de película, caracterizada porque el agente formador de película es un material de revestimiento entérico y porque dichos poros se forman durante la producción de la composición, en la que el excipiente se basa en uno o más materiales cerámicos o se basa en uno o más materiales geopoliméricos. El término "liberación sostenida" se emplea en el presente documento como sinónimo del término "liberación controlada", y el experto en la técnica entenderá que incluye composiciones que proporcionan, y/o están adaptadas para proporcionar, una liberación de fármaco "sostenida", "prolongada" y/o "extendida" (en el que el fármaco se libera a una velocidad suficientemente retardada para producir una respuesta terapéutica durante un período de tiempo requerido).

55 Los inventores han descubierto ventajosamente que las composiciones de la invención proporcionan una liberación de principio activo que es sustancialmente uniforme y/o casi constante durante un período de tiempo prolongado. En una realización, una velocidad de liberación casi constante puede variar a lo largo de un intervalo de dosis de

aproximadamente 6 horas a aproximadamente 2 días. La liberación constante puede definirse además como una composición que puede mantener una concentración de estado estacionario en un líquido corporal que no se desvía más de aproximadamente 20 % (p. ej., aproximadamente 10 %) del valor medio durante el intervalo de dosis. La velocidad de liberación puede mantenerse durante un largo período de tiempo, que corresponde aproximadamente al paso de tiempo tomado entre la administración oral inicial de una composición de la invención y la excreción del material vehículo del cuerpo, tal como entre aproximadamente 5 y aproximadamente 24 (tal como aproximadamente 15) horas.

Los principios activos que se pueden emplear en las composiciones de la invención preferentemente incluyen sustancias de diversas clases farmacológicas, p. ej., agentes antibacterianos, antihistamínicos y descongestionantes, agentes antiinflamatorios, antiparasitarios, antivirales, anestésicos locales, antifúngicos, amebicidas o agentes tricomonocidales, analgésicos, agentes contra la ansiedad, agentes anticoagulantes, antiartríticos, antiasmáticos, anticoagulantes, anticonvulsivos, antidepresivos, antidiabéticos, agentes antiglaucomatosos, antipalúdicos, antimicrobianos, antineoplásicos, agentes antiobesidad, antipsicóticos, antihipertensivos, agentes de trastornos autoinmunes, agentes anti impotencia, agentes antiparkinsonianos, agentes anti-Alzheimer, antipiréticos, anticolinérgicos, agentes antiulcerosos, agentes reductores de la glucosa en sangre, broncodilatadores, agentes del sistema nervioso central, agentes cardiovasculares, potenciadores cognitivos, anticonceptivos, agentes reductores del colesterol, agentes que actúan contra la dislipidemia, citostáticos, diuréticos, germicidiales, bloqueadores H<sub>2</sub>, inhibidores de la bomba de protones, agentes hormonales, agentes anti-hormonales, agentes hipnóticos, inotrópicos, relajantes musculares, contractantes musculares, energizantes físicos, sedantes, simpatomiméticos, vasodilatadores, vasoconstrictores, tranquilizantes, suplementos de electrolitos, vitaminas, uricosúricos, glucósidos cardíacos, inhibidores de reflujo d membrana, inhibidores de proteína de transporte de membrana, expectorantes, purgantes, materiales de contraste, radiofármacos, agentes de formación de imágenes, péptidos, enzimas, factores de crecimiento, vacunas, oligoelementos minerales.

Los principios activos que se pueden emplear en las composiciones de la invención preferentemente incluyen cualquiera que esté abierto al potencial de abuso, tales como aquellos que son útiles en el tratamiento del dolor agudo o crónico, trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), ansiedad y trastornos del sueño, así como las hormonas de crecimiento (p. ej., eritropoyetina), esteroides anabólicos, etc. El experto puede encontrar fácilmente una lista completa de sustancias potencialmente susceptibles de abuso, por ejemplo, véase los principios activos que se enumeran en el siguiente enlace web: <http://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/laiphalphaalphabetical.htm>.

Las sustancias farmacológicas no opioides que pueden mencionarse específicamente incluyen psicoestimulantes, tales como modafinilo, anfetamina, dextroanfetamina, metanfetamina e hidroxianfetamina y, más preferentemente, metilfenidato; benzodiazepinas, tales como bromazepam, camazepam, clordiazepóxido, clotiazepam, clozapepam, delorazepam, estazolam, fludiazepam, flurazepam, halazepam, haloxazepam, ketazolam, lormetazepam, medazepam, nimetazepam, nordiazepam, oxazolam, pinazepam, prazepam, temazepam, tetrazepam y, más preferentemente, alprazolam, clonazepam, diazepam, flunitrazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam y triazolam; y otros sedantes no benzodiazepínicos (p. ej., hipnóticos de actuación corta), tal como zaleplon, zolpidem, zopiclona y eszopiclona.

Las composiciones de la invención también pueden encontrar utilidad en la formulación de productos farmacéuticos en los que el aplastamiento de un comprimido puede poner en riesgo al paciente o puede aumentar el riesgo de efectos adversos y/o un sabor desagradable. Es decir, aquellos principios activos en los que se desea evitar uno o más de los siguientes:

- i) un comprimido masticado antes de ser tragado;
- ii) la destrucción accidental durante el paso a través del tracto gastrointestinal;
- iii) la liberación de contenido del fármaco como consecuencia de un consumo conjunto de, por ejemplo, bebidas alcohólicas, que pueden destruir la funcionalidad de liberación controlada de una formulación de comprimido; y/o
- iv) la manipulación *ex vivo*, es decir, el aplastamiento para el posterior abuso (véase más adelante), o para facilitar la posterior deglución, que puede dar como resultado la destrucción de la funcionalidad del fármaco formulado.

Dichos fármacos serán bien conocidos por el experto en la técnica, pero también pueden encontrarse, por ejemplo, en el enlace web <http://www.ismp.org/Tools/DoNotCrush.pdf>. Dichos fármacos incluyen aquellos que se usan para el tratamiento de una diversidad de trastornos en los que las formulaciones de liberación lenta son beneficiosas, incluidos los fármacos que se emplean en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (hipertensión, insuficiencia cardíaca), diabetes, asma, trastornos del SNC y trastornos urogenitales, así como también antibióticos.

Sin embargo, los principios farmacéuticamente activos preferentes que se pueden emplear en las composiciones de la invención incluyen analgésicos opioides. El experto entenderá que el término "analgésico opioide" incluye cualquier sustancia, ya sea de origen natural o sintética, con propiedades opioides o similares a la morfina y/o que se une a los receptores opioides, particularmente el receptor opioide  $\mu$ , que tiene al menos actividad agonista parcial, por lo que puede producir un efecto analgésico. Los problemas de la potencial manipulación de la formulación y la extracción de fármacos por los drogadictos son particularmente importantes con los opioides.

Los analgésicos opioides que pueden mencionarse incluyen los derivados del opio y los opiáceos, incluidos los fenantrenos de origen natural del opio (tales como morfina, codeína, tebafina y aductos Diels-Alder de los mismos) y derivados semisintéticos de los compuestos de opio (tales como diamorfina, hidromorfona, oximorfona, hidrocodona, oxycodona, etorfina, nicomorfina, hidrocodeína, dihidrocodeína, metopón, normorfina y N-(2-feniletíl)normorfina).

5 Otros analgésicos opioides que se pueden mencionar incluyen compuestos completamente sintéticos con propiedades opioides o similares a la morfina, que incluyen derivados de morfinano (tales como racemorfanol, levorfanol, dextrometorfanol, levallorfan, ciclofan, butorfanol y nalbufina); derivados de benzomorfanol (tales como ciclazocina, pentazocina y fenazocina); fenilpiperidinas (tales como petidina (meperidina), fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo, cetobemidona, carfentanilo, anileridina, piminodina, etoheptacina, alfaprodina, betaprodina, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), difenoxilato y loperamida), fenilheptaminas o compuestos de "cadena abierta" (tales como metadona, isometadona, propoxifeno y clorhidrato de acetato de levometadilo (LAAM)); derivados de difenilpropilamina (tales como dextromoramida, piritramida, bezitramida y dextropropoxifeno); agonistas/antagonistas mixtos (tales como buprenorfina, nalorfina y oxilorfanol) y otros opioides (tales como tilidina, tramadol y dezocina). Otros analgésicos opioides que se pueden mencionar incluyen alilprodina, bencilmorfina, clonitaceno, desomorfina, diampromida, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiliambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, hidroxipetidina, levofenacilmorfano, lofantanol, meptazinol, metazocina, mirofina, narceína, norpipanona, papvretum, fenadoxona, fenomorfanol, fenoperidina y propiram.

10 Los analgésicos opioides más preferentes incluyen buprenorfina, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo y, particularmente, fentanilo.

Los principios activos enumerados anteriormente se pueden formular en las composiciones de la invención en cualquier combinación específica.

15 Los principios activos pueden emplearse adicionalmente en forma de sal o cualquier otra forma adecuada, tal como, p. ej., un complejo, un solvato o un profármaco de la misma, o en cualquier forma física tal como, p. ej., en un estado amorfo, como un material cristalino o parcialmente cristalino, como co-cristales, o en una forma polimórfica o, si es pertinente, en cualquier forma estereoisomérica que incluya cualquier forma enantiomérica, diastereomérica o racémica, o una combinación de cualquiera de las anteriores.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables de principios activos que se pueden mencionar incluyen sales de adición de ácidos y sales de adición de bases. Dichas sales pueden formarse por medios convencionales, por ejemplo, por reacción de un ácido libre o una forma de base libre de un principio activo con uno o más equivalentes de un ácido o base adecuado, opcionalmente en un disolvente, o en un medio en el que la sal es insoluble, seguido de la eliminación de dicho disolvente, o dicho medio, usando técnicas convencionales (p. ej., *al vacío*, por liofilización o por filtración). Las sales también pueden prepararse intercambiando un contraión del principio activo en forma de una sal con otro contraión, por ejemplo usando una resina de intercambio iónico adecuada.

30 Ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen las procedentes de ácidos minerales, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico; de ácidos orgánicos, tales como ácidos tartárico, acético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, glicólico, glucónico, succínico, arilsulfónico; y de metales tales como sodio, magnesio, o preferentemente, potasio y calcio.

El excipiente (preferentemente inorgánico) puede diseñarse para que sea inerte de las siguientes maneras:

40 (a) resistencia al ácido, un atributo necesario que el excipiente posea al pasar por el estómago después de la administración oral. A este respecto, los excipientes como se describen en el presente documento muestran un grado insignificante (p. ej., menos del 1 %) de degradación química o descomposición en medio ácido acuoso (a valores de pH entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 4,0) a temperaturas superiores a la temperatura ambiente (p. ej., hasta aproximadamente 50 °C);

45 (b) estabilidad físico-química general en condiciones de almacenamiento normales, que incluyen temperaturas de entre aproximadamente menos 80 y aproximadamente más 50 °C (preferentemente entre aproximadamente 0 y aproximadamente 40 °C y más preferentemente temperaturas ambiente, tales como aproximadamente 15 a aproximadamente 30 °C), presiones de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 200 kpa (preferentemente a presión atmosférica), humedades relativas de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 95 % (preferentemente aproximadamente 10 a aproximadamente 75 %), y/o una exposición a aproximadamente 460 lux. de luz UV/visible, durante períodos prolongados (es decir, mayor o igual a seis meses). En dichas condiciones, se puede encontrar que los excipientes como se describen en el presente documento son inferiores a aproximadamente 5 %, tal como inferiores a aproximadamente 1 % químicamente degradado/descompuesto, como anteriormente;

55 (c) la estabilidad físicoquímica general es particularmente importante cuando el principio activo que se emplea es un analgésico opioide en condiciones ácidas, alcalinas y/o alcohólicas (p. ej., etanólicas) a temperatura ambiente y/o a temperaturas elevadas (p. ej., hasta aproximadamente 100 °C), que puede dar como resultado menos de aproximadamente 15 % de degradación, evitando así la posibilidad de extracción deliberada *ex vivo* del fármaco para el abuso pretendido (p. ej., por extracción con ácido o alcohol, seguido de la inyección o el calentamiento de una composición de la invención y luego la inhalación de un adicto a los opioides del vapor o el humo que se

60

desprende); y

d) nuevamente, la estabilidad física general es particularmente importante cuando el principio activo que se emplea es un analgésico opioide, por ejemplo con una alta resistencia al impacto mecánico, reduciendo así la posibilidad de triturado mecánico o molienda con vistas a la extracción del principio activo como se define en (c) anteriormente, o por la inhalación de un adicto a los opioides de un polvo resultante directamente.

Con referencia a (d) anterior, se prefiere a este respecto que el excipiente muestre una resistencia a la compresión de más de aproximadamente 10 MPa, tal como 50 MPa (preferentemente más de aproximadamente 100 MPa, p. ej., aproximadamente 400 MPa) a un nivel de micro-y nano estructura, que es lo suficientemente alto como para soportar la descomposición del material al nivel de microestructura, es decir, de menos de aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ .

A este respecto, mediante un excipiente (preferentemente inorgánico) de "alta resistencia mecánica" los investigadores también incluyen que la estructura de ese excipiente mantiene su integridad global (p. ej., forma, tamaño, porosidad, etc.) cuando una fuerza de aproximadamente 1 kg-fuerza/cm<sup>2</sup> (9 newtons/cm<sup>2</sup>), tal como aproximadamente 5 kg-fuerza/cm<sup>2</sup> (45 newtons/cm<sup>2</sup>), tal como aproximadamente 7,5 kg-fuerza/cm<sup>2</sup>, p. ej., aproximadamente 10,0 kg-fuerza/cm<sup>2</sup>, preferentemente aproximadamente 15 kg-fuerza/cm<sup>2</sup>, más preferentemente aproximadamente 20 kg-fuerza/cm<sup>2</sup>, por ejemplo aproximadamente 50 kg-fuerza/cm<sup>2</sup>, especialmente aproximadamente 100 kg-fuerza/cm<sup>2</sup> o incluso aproximadamente 125 kg-fuerza/cm<sup>2</sup> (1125 newtons/cm<sup>2</sup>) se aplica usando técnicas habituales de ensayo de resistencia mecánica conocidas por los expertos (por ejemplo, usando el denominado "ensayo de compresión" o "ensayo de compresión diametral", empleando un instrumento adecuado, tal como el producido por Instron ( el "ensayo de Instron", en el que se comprime una muestra, se registra la deformación en diversas cargas, se calcula el esfuerzo de compresión y la deformación y se traza como un diagrama esfuerzo-deformación que se usa para determinar el límite elástico, el límite proporcional, el límite de fluencia, la resistencia de fluencia y (para algunos materiales) la resistencia a la compresión). Cuando la estructura del excipiente es particulada, al menos aproximadamente el 40 % (p. ej., al menos aproximadamente 50 %, tal como al menos aproximadamente el 60 %, preferentemente, al menos aproximadamente el 75 %, y más preferentemente al menos aproximadamente el 90 %) de las partículas (ya sean partículas primarias o secundarias) mantienen su integridad en estas condiciones.

El excipiente de alta resistencia mecánica es inorgánico, pero también puede comprender un material polimérico inerte, tal como un poliácrlato o un copolímero del mismo, un polietilenglicol, un óxido de polietileno, un polietileno, un polipropileno, un cloruro de polivinilo, un policarbonato, un poliestireno y similares.

Preferentemente, el excipiente de alta resistencia mecánica se basa en uno o más materiales cerámicos.

Se entenderá que el término "cerámico" incluye compuestos formados entre elementos metálicos y no metálicos, frecuentemente óxidos, nitruros y carburos que se forman y/o se pueden procesar mediante alguna forma de procedimiento de curado, que a menudo incluye la acción del calor. A este respecto, los materiales de arcilla, cemento y vidrios están incluidos dentro de la definición de cerámica (Callister, "Material Science and Engineering, An Introduction", John Wiley & Sons, 7ª edición (2007)).

Se prefiere que el material cerámico que se emplea esté basado en un aluminato, tal como un aluminato de calcio o, más preferentemente, un silicato tal como un (aluminio) silicato de aluminio. Sin embargo, también puede ser un óxido y/o un óxido doble, y/o un nitruro y/o un carburo de cualquiera de los elementos silicio, aluminio, carbono, boro, titanio, zirconio, tántalo, escandio, cerio, itrio o combinaciones de los mismos.

Los materiales preferentes incluyen silicato de aluminio y/o hidrato de silicato de aluminio (cristalino o amorfo). Ejemplos no limitantes incluyen caolín, dickita, halloysita, nacrita, ceolita, illita o combinaciones de los mismos, preferentemente halloysita. El tamaño de grano del material cerámico (p. ej., silicato de aluminio) puede estar por debajo de aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ , preferentemente por debajo de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , y particularmente por debajo de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ , según se mide por difracción láser en el modo de volumen medio (p. ej., tamaño maestro Malvern). Los granos pueden ser de cualquier forma (p. ej., esféricos, redondeados, agujas, placas, etc.).

La cerámica puede comprender cerámicas unidas químicamente (cerámicas no hidratadas, parcialmente hidratadas o totalmente hidratadas, o combinaciones de las mismas). Las composiciones químicamente preferentes incluyen aquellas basadas en cerámicas unidas químicamente, que durante la hidratación consumen una cantidad controlada de agua. Los sistemas preferentes disponibles son los basados en aluminatos y silicatos, que consumen una gran cantidad de agua. Pueden usarse fases tales como CA2, CA, CA3 y C12A7, y C2S y C3S en estado cristalino o amorfo (C=CaO, A=Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, SiO<sub>2</sub> = S, de acuerdo con la terminología de cemento común), que están fácilmente disponibles. Las fases de aluminato de calcio y/o silicato de calcio pueden usarse como fase separada o como mezclas de fases. Las fases anteriormente mencionadas, todas en forma no hidratada, actúan como la fase aglutinante (el cemento) en el material vehículo cuando se hidrata.

El tamaño de grano de cualquier partícula de polvo de cerámica precursora puede estar por debajo de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , preferentemente entre aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ . Esto es para

- potenciar la hidratación. Dicho material precursor puede transformarse en una microestructura de tamaño nanométrico durante la hidratación. Esta reacción implica la disolución del material precursor y la posterior precipitación repetida de hidratos de tamaño nanométrico en el agua (solución) y sobre el material precursor no hidratado restante. Esta reacción continúa favorablemente hasta que se hayan transformado todos los materiales precusores y/o se haya seleccionado una porosidad determinada por hidratación parcial usando el tiempo y la temperatura, así como el H<sub>2</sub>O en líquido y/o la humedad.
- Como alternativa, un excipiente inorgánico de alta resistencia mecánica se basa en uno o más materiales de geopolímeros.
- El término "geopolímero" se entenderá por los expertos en la técnica que incluye o significa cualquier material seleccionado de la clase de materiales de aluminosilicato sintéticos o naturales que pueden formarse por reacción de un material precursor de aluminosilicato (preferentemente en forma de un polvo) con un líquido acuoso alcalino (p. ej., una solución), preferentemente en presencia de una fuente de sílice.
- El término "fuente de sílice" se entenderá que incluye cualquier forma de un óxido de silicio, tal como SiO<sub>2</sub>, incluyendo un silicato. El experto apreciará que la sílice se puede fabricar en varias formas, que incluyen vidrio, cristal, gel, aerogel, sílice pirógena (o sílice pirogénica) y sílice coloidal (p. ej., Aerosil).
- Los materiales precusores de aluminosilicato adecuados son típicamente (pero no necesariamente) cristalinos en su naturaleza incluyen caolín, dickita, halloysita, nacrita, zeolitas, ilita, preferentemente zeolita, halloysita o caolín deshidroxilado y, más preferentemente, metacaolín (es decir caolín deshidroxilado). La deshidroxilación (de, p. ej., caolín) se realiza preferentemente por calcinación (es decir, calentamiento) de aluminosilicato hidroxilado a temperaturas por encima de 400 °C. Por ejemplo, el metacaolín se puede preparar como se describe por Stevenson y Sagoe-Crentsil en J. Mater. Sci., 40, 2023 (2005) y Zoulgami y col., en Eur. Phys J. AP, 19, 173 (2002), y/o como se describe en lo sucesivo en este documento. El aluminosilicato deshidroxilado también se puede fabricar por condensación de una fuente de sílice y un vapor que comprende una fuente de alúmina (p. ej., Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>).
- Si se proporciona en forma de un polvo, el tamaño de grano de las partículas precursoras de aluminosilicato está por debajo de aproximadamente 500 µm, preferentemente por debajo de aproximadamente 100 µm, más preferente por debajo de aproximadamente 30 µm.
- En la formación de materiales de geopolímeros, dichos materiales precusores pueden disolverse en una solución acuosa alcalina, por ejemplo con un valor de pH de al menos aproximadamente 12, tal como al menos aproximadamente 13. Las fuentes adecuadas de iones de hidróxido incluyen bases inorgánicas fuertes, tales como hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos (p. ej., Ba, Mg o, más preferentemente, Ca o, especialmente Na o K, o combinaciones de los mismos) (p. ej., hidróxido de sodio). La relación molar de catión metálico a agua puede variar entre aproximadamente 1:100 y aproximadamente 10:1, preferentemente entre aproximadamente 1:20 y aproximadamente 1:2.
- Una fuente de silicio (p. ej., un silicato, tal como SiO<sub>2</sub> se añade preferentemente a la mezcla de reacción por algunos medios. Por ejemplo, el líquido acuoso alcalino puede comprender SiO<sub>2</sub>, que forma lo que a menudo se denomina vidrio soluble, es decir, una solución de silicato de sodio. En dichos casos, la cantidad de SiO<sub>2</sub> a agua en el líquido es preferentemente de hasta aproximadamente 2:1, más preferentemente de hasta aproximadamente 1:1, y lo más preferentemente de hasta aproximadamente 1:2. El líquido acuoso también puede contener opcionalmente aluminato de sodio.
- Como alternativa se puede añadir silicato (y/o alúmina) al material precursor de aluminosilicato opcionalmente en polvo, preferentemente como sílice de humo (microsílice; sílice AEROSIL®). La cantidad que se puede añadir es preferentemente de hasta aproximadamente el 30 % en peso, más preferentemente de hasta el 5 % en peso del precursor de aluminosilicato.
- La presencia de iones hidróxido libres en esta mezcla alcalina intermedia, hace que los átomos de aluminio y silicio del material(es) de origen se disuelvan. Los materiales geopolímeros pueden entonces formarse permitiendo que la mezcla resultante fragüe (se cure o endurezca), durante cuyo procedimiento los átomos de aluminio y silicio de los materiales de origen se reorientan para formar un material geopolimérico duro (y al menos en gran parte) amorfo. El curado se puede realizar a temperatura ambiente, a una temperatura elevada o a una temperatura reducida, por ejemplo, a alrededor o justo por encima de la temperatura ambiente (p. ej., entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 90 °C, tal como alrededor de 40 °C). El endurecimiento también se puede realizar en cualquier ambiente, humedad o presión (p. ej., al vacío o de otra manera). La red de polímero inorgánico resultante es en general un gel de aluminosilicato tridimensional altamente coordinado, con las cargas negativas en sitios de Al<sup>3+</sup> tetraédricos de carga equilibrada por cationes de metal alcalino.
- A este respecto, se puede formar un excipiente basado en el geopolímero de alta resistencia mecánica mezclando un polvo que comprende el precursor de aluminosilicato y un líquido acuoso (p. ej., una solución) que comprende agua, una fuente de iones de hidróxido como se describe anteriormente en el presente documento y la fuente de sílice (p. ej., silicato), para formar un concentrado. La relación del líquido al polvo está preferentemente entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 20 (p/p), más preferentemente entre aproximadamente 0,3 y

aproximadamente 10 (p/p). También se puede añadir silicato de calcio y aluminato de calcio al componente precursor de aluminosilicato.

5 De acuerdo con la invención, los poros de la red de las composiciones de la invención, dentro de los cuales se dispersa la mezcla de principio activo y agente formador de película, se forman durante la producción de la composición y, por lo tanto, son esencialmente "poros secundarios". A este respecto, aunque las partículas primarias del excipiente de alta resistencia mecánica pueden ser porosas por sí mismas, (y por lo tanto, comprenden, poros "primarios"), la red comprende, esencialmente, poros secundarios (o huecos) que se forman durante la formación de partículas secundarias más grandes que consiste esencialmente en el excipiente.

10 Dichos poros secundarios pueden formarse, por ejemplo, por interacciones químicas (p. ej., "unión") entre las superficies de las partículas primarias de excipientes, tales como cerámicas, y pueden, por ejemplo, resultar de la exposición a uno o más reactivos químicos que provocan una transformación física y/o química (tal como una disolución parcial) y una posterior unión física y/o química junto a esas superficies (que pueden resultar en sí como consecuencia de algún otro procedimiento físico-químico, tal como secado, curado, etc.), dando lugar a dichos poros/huecos. Dichos reactivos químicos se pueden mezclar con el principio activo y/o el agente formador de película durante la preparación de una composición de la invención. Sin embargo, dichos poros secundarios no se forman necesariamente de esta manera y la unión de partículas primarias de excipiente también puede ser física y/o mecánica, o puede formarse durante la producción de una red cerámica tridimensional, unida químicamente como se describe anteriormente en el presente documento, en presencia de una mezcla de principio activo y agente formador de película.

20 Por tanto, se proporciona una composición farmacéutica de liberación sostenida, que comprende una red sólida continua tridimensional que comprende partículas de un excipiente con una alta resistencia mecánica, basada en uno o más materiales cerámicos o basada en uno o más materiales geopoliméricos, cuyas partículas se unen entre sí para formar poros secundarios o huecos, y una mezcla preferentemente preformada y preferentemente homogénea (como se define en lo sucesivo en este documento) de un principio activo y un agente formador de película, caracterizada porque el agente formador de la película es un material de revestimiento entérico, cuya mezcla se entremezcla dentro de dichos huecos.

Las mezclas de principio activo y agente formador de película también pueden entremezclarse entre partículas (de cualquier tamaño) de excipientes de alta resistencia mecánica y, por lo tanto, estar ubicadas entre las superficies exteriores y, posiblemente, pero no esencialmente, dentro del interior de dichas partículas.

30 Sin embargo, las partículas secundarias del excipiente pueden consistir esencialmente en ese excipiente. Por "que consiste esencialmente" en el excipiente, los investigadores quieren decir que las partículas comprenden al menos aproximadamente el 40 %, tal como aproximadamente el 55 %, por ejemplo aproximadamente el 75 %, y especialmente aproximadamente el 95 % en peso de ese excipiente. Además, los investigadores también incluyen que al menos aproximadamente el 40 %, tal como aproximadamente el 55 %, por ejemplo, aproximadamente el 75 % y especialmente aproximadamente el 80%, p. ej., aproximadamente el 90 %, tal como al menos aproximadamente el 95 % (p. ej., aproximadamente el 98 %) en peso de la mezcla de principio activo y agente formador de película se ubiquen dentro de los poros (secundarios) que son una característica esencial de la red.

40 Los investigadores han encontrado ventajosamente que proporcionar una composición de la invención de la manera reivindicada transmite propiedades de liberación controlada como se menciona anteriormente en el presente documento. El componente del agente formador de película también puede aumentar aún más ventajosamente la resistencia mecánica de las composiciones de la invención. Ambas características proporcionan ventajas asociadas con la prevención de la descarga de dosis y el potencial abuso de drogas por la extracción *ex vivo* del principio activo, cuando este último comprende un analgésico opioide.

45 La mezcla de principio activo y agente formador de película puede tener lugar antes o durante el entremezclado dentro del excipiente, de manera que la mayoría (es decir, más de aproximadamente el 50 %, tal como más de aproximadamente el 75 %) de esos componentes se añaden al excipiente esencialmente al mismo tiempo, y no por separado, de manera que haya una mezcla/mezclado interno sustancialmente uniforme de los componentes como se define anteriormente. Lo más preferentemente es que haya un contenido sustancialmente uniforme (es decir, variaciones de no más de aproximadamente  $\pm 50$  %, tal como aproximadamente el  $\pm 40$  %, preferentemente de aproximadamente  $\pm 30$  %, más preferentemente aproximadamente  $\pm 20$  %, y particularmente aproximadamente  $\pm 10$  %) del principio activo por todo el agente formador de la película, y/o que no haya una ubicación concreta dentro del agente formador de la película en el que hay una concentración sustancialmente más grande del principio activo para proporcionar una distribución homogénea.

55 Cuando se usa en el presente documento, el término "agente formador de película" se refiere a una sustancia que puede formar una película sobre (o dentro de), o revestir otra sustancia (que puede estar en forma particulada). El agente formador de película es un material que puede proporcionar un revestimiento de liberación entérico (es decir, un material de revestimiento entérico). Las sustancias que pueden proporcionar un revestimiento entérico son, por tanto aquellas que pueden emplearse en formulaciones farmacéuticas perorales como barrera para evitar o minimizar la liberación de principio activo antes de que dichas formulaciones lleguen al intestino delgado.

A este respecto, se prefiere que el agente formador de la película sea un polímero. Ejemplos de polímeros son polímeros acrílicos (p. ej., copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato, copolímero de ácido metacrílico, copolímero de aminoalquil metacrilato, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), poli(ácido metacrílico) (anhídrido), metacrilato de metilo, polimetacrilato, copolímeros de metacrilato de metilo, poli(metacrilato de metilo), copolímero de poli(metacrilato de metilo), poli(acrilamida), copolímero de aminoalquil metacrilato, poli (anhídrido de ácido metacrílico) y copolímeros de metacrilato de glicidilo). El polímero también puede ser una mezcla de polímeros. Típicamente, el peso molecular (medio ponderado y/o promedio en número) del polímero es de 1.000 a 10.000.000, de 10.000 a 1.000.000, preferentemente de 50.000 a 500.000 g/mol, según se mide por cromatografía de permeación en gel.

Los polímeros preferentes incluyen los polímeros acrílicos descritos en el presente documento.

Preferentemente, el agente formador de la película comprende un polímero que muestra un carácter aniónico y/o es débilmente ácido (por ejemplo, que tiene un pH de menos de 7, y preferentemente inferior a 5).

El polímero más preferente incluye el comercializado con la marca comercial Kollicoat®. Kollicoat® comprende un copolímero procedente del ácido metacrílico y acrilato de etilo. Kollicoat® MAE 30 DP (BASF) es un copolímero de ácido metacrílico/acrilato de etilo (1:1) y está disponible como una dispersión acuosa o polvo. Otros polímeros que se pueden mencionar incluyen los comercializados con la marca comercial Eudragit®, que son polímeros metacrílicos neutros con grupos ácidos o alcalinos.

Las composiciones de la invención también pueden comprender un material adyuvante de la microgranulación. Un material adyuvante de la microgranulación se puede definir como un material que puede controlar la distribución del líquido de granulación a través de la masa de polvo húmedo durante la microgranulación y modificar las propiedades reológicas en la mezcla. Los materiales adyuvantes de la microgranulación adecuados incluyen hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC) y, preferentemente, celulosa microcristalina. Si está presente, el material adyuvante de la microgranulación se emplea en una cantidad de entre 0,5 y 50 % en peso basado en el peso total de la formulación del comprimido. Un intervalo preferente es de 1 a 20 %, tal como de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 12 % (p. ej., aproximadamente 10 %) en peso.

Las composiciones de la invención pueden prepararse mediante una diversidad de técnicas habituales, y que usan un equipo convencional, conocido por el experto, que incluye mezclar el principio activo, el agente formador de la película y el excipiente (preferentemente inorgánico) de alta resistencia mecánica.

Se puede usar un equipo de mezcla convencional para mezclar los componentes de las composiciones de la invención. El período de tiempo de la mezcla es probable que varíe de acuerdo con el equipo usado, y el experto no tendrá ninguna dificultad para determinar por experimentación habitual, un tiempo de mezclado adecuado para una combinación determinada de ingrediente (s).

El principio activo y el agente formador de la película (o el principio activo entremezclado con el agente formador de la película) se pueden mezclar con el excipiente (p. ej., cerámica) mediante una diversidad de técnicas, tales como la introducción mediante un procedimiento sol-gel, como una solución, una suspensión, un concentrado o una masilla. La introducción de la mezcla que comprende el principio activo y el agente formador de la película el excipiente inorgánico puede ir seguido de un tipo de "curado" para formar los poros que son una característica esencial de una composición de la invención, y en el que la mezcla del principio activo y el agente formador de la película residen. Es durante este procedimiento que puede formarse la red porosa que comprende el excipiente.

Un procedimiento preferente para la formación de las composiciones de la invención implica la mezcla de un excipiente inorgánico de alta resistencia mecánica (p. ej., un material cerámico) y una sustancia activa, y luego añadir el agente formador de la película junto con, o en, un líquido, tal como un disolvente acuoso (p. ej., agua), proporcionando así un granulado húmedo.

Las técnicas de granulación en húmedo son bien conocidas por los expertos en la técnica e incluyen cualquier técnica que implica la agrupación de una mezcla de partículas de polvo primario seco que usan un líquido de granulación, cuyo líquido comprende un disolvente inerte volátil, tal como agua, opcionalmente en presencia de un material adyuvante de la microgranulación.

El producto obtenido por el procedimiento anteriormente mencionado se puede además adaptar por:

- (I) extrusión del granulado (en los casos en que tiene lugar la granulación);
- (II) esferonización (forzar una masa húmeda a través de un tamiz para producir microgránulos);
- (III) secado; y/o
- (IV) (si es necesario) endurecimiento mediante calor,

usando técnicas habituales en todos los casos.

En el procedimiento de formación de las composiciones de la invención que comprenden geopolímeros, el geopolímero preformado puede hacerse reaccionar adicionalmente junto con un precursor de aluminosilicato y un líquido acuoso alcalino (p. ej., una solución), preferentemente en presencia de una fuente de sílice (como se describe anteriormente en el presente documento), también en presencia del principio activo y el agente formador de la película (o el principio activo entremezclado con el agente formador de la película) como se describió anteriormente en el presente documento. Para las composiciones de la invención que comprenden geopolímeros, el curado puede realizarse dejando endurecer la mezcla en cualquier forma determinada, p. ej., bloques, microgránulos, gránulos o un polvo. A este respecto, la mezcla se puede transferir a moldes y dejarse fraguar como microgránulos/gránulos o como alternativa, (p. ej., preferentemente) los microgránulos/gránulos se pueden fabricar usando una técnica de extrusión-esferonización adecuada. En el presente documento, el concentrado formado (mezcla de polvo y líquido) se puede extruir a través de un orificio. El tamaño del orificio puede ser de aproximadamente de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 30 mm, preferentemente de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1 mm. El producto extruido formado puede colocarse entonces en un esferonizador, que es típicamente un cilindro hueco vertical con un disco giratorio horizontal ubicado en el interior. Cuando se centrifuga el disco, el producto extruido se rompe en longitudes uniformes y se conforma gradualmente en microgránulos esféricos, que luego pueden dejarse endurecer como se describe anteriormente en el presente documento.

En los procedimientos descritos anteriormente, el agente formador de película se añade preferentemente como una dispersión acuosa. Además, las partículas primarias de los ingredientes (p. ej., analgésicos opioides) pueden ser procesadas por técnicas, tales como triturado, molienda en seco, molienda en húmedo, precipitación, etc., antes de la granulación.

En todos los casos, los tamaños de microgránulos/gránulos adecuados están en el intervalo de aproximadamente 0,05 mm aproximadamente 3,0 mm (p. ej., aproximadamente 2,0 mm, tal como aproximadamente 1,7 mm), y preferentemente aproximadamente 0,1 mm (p. ej., aproximadamente 0,2 mm) a aproximadamente 1,6 mm (p. ej., aproximadamente 1,5 mm), tal como aproximadamente 1,0 mm.

Las composiciones de la invención pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticos de empleo común adicionales. Los excipientes adecuados incluyen sustancias inactivas que se usan típicamente como vehículo para los principios activos en medicamentos. Los excipientes adecuados también incluyen los que se emplean en las técnicas farmacéuticas para desarrollar a granel composiciones farmacéuticas que emplean principios activos muy potentes, para permitir una dosificación conveniente y precisa. Como alternativa, los excipientes también se pueden emplear en los procedimientos de fabricación de las composiciones de la invención para ayudar en la manipulación del principio activo de interés.

A este respecto, los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen partículas de carga, por las cuales los investigadores incluyen partículas que no participan químicamente en el procedimiento durante el cual se forma la composición de la invención. Dichas partículas de carga se pueden añadir como lastre y/o pueden proporcionar la composición con funcionalidad. Ejemplos no limitantes incluyen: dióxido de circonio y sulfato de bario para aumentar la radiopacidad, que se puede añadir a la composición de partículas más pequeñas (p. ej., molidas) de la invención (incluido el principio activo). La cantidad de partículas de carga añadidas puede ser de hasta aproximadamente el 80 % en peso, preferentemente de hasta aproximadamente el 40 % en peso del peso del excipiente (preferentemente inorgánico) de alta resistencia mecánica.

Las composiciones de la invención pueden comprender además partículas de:

- (i) cargas inertes, tales como las mencionadas anteriormente en el presente documento;
- (ii) excipientes (tales como materiales cerámicos porosos o geopolímeros) en los que el principio activo ha sido previamente cargado (p. ej., para la liberación sostenida); y/o
- (iii) composiciones de la invención (es decir, partículas más pequeñas),

unidas entre sí como parte de una red más grande que comprende el excipiente relevante.

Las composiciones de la invención se pueden moler como alternativa a un polvo fino, preferentemente con un tamaño de grano en polvo por debajo de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , y más preferentemente por debajo de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ . La molienda se realiza opcionalmente usando molienda de bolas, molienda de bolas planetarias, molienda por chorro o una combinación de las mismas.

Las composiciones de la invención también pueden contener opcionalmente agentes formadores de masa, porógenos, agentes de dispersión o agentes gelificantes para controlar la reología y la porosidad. La cantidad total de dichos excipientes está limitada a aproximadamente el 20 % en peso del peso total de la composición de la invención. Ejemplos no limitantes de dichos excipientes incluyen ácidos policarboxílicos, celulosa, polivinilalcohol, polivinilpirrolidona, almidón, ácido nitrilotriacético (NTA), ácidos poliacrílicos, PEG, sorbitol, manitol, glicerol, aceites farmacéuticamente aceptables (que incluyen aceites vegetales (aceite de oliva, aceites de maíz, aceite de grano de maíz, aceite de cacahuete, aceite de girasol, aceite de lino, aceite de palma, aceite de ricino, aceite de soja, etc.),

aceites esenciales (p. ej., aceite de onagra), aceites omega 3 (p. ej., aceites de pescado), aceite de parafina, aceites lípidos procedentes de tejido animal, aceites de silicona, etc.) y combinaciones de los mismos.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen carbohidratos y sales inorgánicas tales como cloruro de sodio, fosfatos de calcio y carbonato de calcio.

- 5 Las composiciones de la invención se administran preferentemente por vía oral al tracto gastrointestinal y pueden proporcionar la liberación controlada del principio activo en el estómago y/o, preferentemente, en el sistema intestinal.

A este respecto, las composiciones de la invención se pueden incorporar en diversos tipos de preparaciones farmacéuticas destinadas a la administración por vía oral usando técnicas convencionales (véase, por ejemplo, 10 Lachman y col., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lea & Febiger, 3ª edición (1986) y "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Gennaro (ed.), Facultad de farmacia y ciencias de Filadelfia, 19ª edición (1995)).

Las preparaciones farmacéuticas que comprenden las composiciones de la invención contienen una cantidad 15 farmacológicamente eficaz del principio activo. Por "cantidad farmacológicamente eficaz", los investigadores se refieren a una cantidad de principio activo, que puede conferir un efecto terapéutico deseado en un paciente tratado, ya sea que se administre solo o en combinación con otro principio activo. Dicho efecto puede ser objetivo (es decir, mensurable por algún ensayo o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación, o siente, un efecto).

Las composiciones más preferentes de la invención se pueden adaptar (por ejemplo, como se describe en el 20 presente documento) para proporcionar una dosis suficiente de fármaco durante el intervalo de dosificación (independientemente del número de dosis por unidad de tiempo) para producir un efecto terapéutico deseado.

Las cantidades de principios activos que pueden emplearse en las composiciones de la invención pueden 25 determinarse así por el médico, o el experto, en relación con lo que será lo más adecuado para un paciente individual. Es probable que esto varíe con la vía de administración, el tipo y la gravedad de la afección que se va a tratar, así como la edad, el peso, el sexo, la función renal, la función hepática y la respuesta del paciente particular a tratar.

Las dosificaciones adecuadas de principio activo en una unidad de entrega oral (p. ej., un comprimido) pueden estar por debajo de 1 g, preferentemente por debajo de 100 mg y por encima de 1 µg.

30 Cuando las composiciones de la invención comprenden analgésicos opioides, las cantidades adecuadas farmacológicamente eficaces de dichos compuestos analgésicos opioides incluyen aquellas que pueden producir alivio del dolor (p. ej., sostenido) cuando se administran por vía oral. Por tanto, la cantidad total de principio activo analgésico opioide que puede emplearse en una composición de la invención dependerá de la naturaleza del principio activo relevante que se emplee, pero puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,0005 %, tal como aproximadamente 0,1 % (p. ej., aproximadamente 1 %, tal como aproximadamente 2 %) a aproximadamente 20 %, 35 tal como aproximadamente 10 %, por ejemplo aproximadamente 7 %, en peso basado en el peso total de la composición. La cantidad de este principio activo también se puede expresar como la cantidad en una forma de dosificación unitaria. En tal caso, la cantidad de principio activo analgésico opioide que puede estar presente puede ser suficiente para proporcionar una dosis por forma de dosificación unitaria que está en el intervalo de entre aproximadamente 1 µg (p. ej., aproximadamente 5 µg) y aproximadamente 50 mg (p. ej., aproximadamente 15 mg, 40 tal como aproximadamente 10 mg).

Las dosificaciones anteriormente mencionadas son ejemplares del caso medio; puede haber, por supuesto, casos 45 individuales en los que se justifiquen intervalos de dosificación mayores o menores, y que están dentro del ámbito de la presente invención.

Las composiciones de la invención que comprenden analgésicos opioides son útiles en el tratamiento del dolor, 45 particularmente el dolor intenso y/o crónico. De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para el tratamiento del dolor, cuyo procedimiento comprende la administración de una composición de la invención a una persona que padece o es susceptible de dicha afección.

Para evitar dudas, por "tratamiento" los investigadores incluyen el tratamiento terapéutico, así como el tratamiento sintomático, la profilaxis o el diagnóstico de la afección.

Las composiciones de la invención poseen la ventaja de evitar y/o reducir el riesgo de descarga de dosis (es decir, la 50 liberación involuntaria), o igualmente importante la extracción deliberada *ex vivo* de la mayoría (p. ej., más de aproximadamente el 50 %, tal como aproximadamente el 60 %, por ejemplo aproximadamente el 70 % y en particular aproximadamente el 80 %) de la dosis del principio(s) activo(s) que está inicialmente dentro de una composición de la invención, ya sea *in vivo* (es decir, cuando se administra una composición de la invención a un paciente) o *ex vivo* (es decir, a otro medio fuera del cuerpo), dentro de un periodo de tiempo que puede dar lugar a 55 consecuencias indeseables, tales como efectos farmacológicos adversos (por ejemplo, cuando dicha liberación se

produce *in vivo* en un sentido involuntario), o el potencial de abuso de ese principio activo (por ejemplo, cuando dicha liberación se efectúa deliberadamente *ex vivo* por un individuo). Dicha liberación de descarga de la dosis puede tener lugar, por ejemplo, *in vivo* o *ex vivo* en aproximadamente 3 horas, tal como en aproximadamente 2 horas, por ejemplo en aproximadamente 1 hora, y particularmente en aproximadamente 30 minutos.

5 Las composiciones de la invención tienen la ventaja de que proporcionan propiedades mejoradas de liberación sostenida con riesgo mínimo de efectos secundarios graves/letales (es decir, la reducción de la descarga de dosis y/o el potencial de abuso cuando el principio activo que se va a emplear es susceptible de abuso, tal como un opioide, una benzodiazepina, etc.). Las composiciones de la invención pueden proporcionar protección contra la degradación mecánica intencionada, p. ej., por procedimientos tradicionales tales como aplastamiento, mano de mortero y mortero, martilleo, etc., teniendo un alto nivel de resistencia a la compresión en el material a nivel micro. Esta protección puede proporcionarse mediante la composición de la invención como tal, y especialmente cuando esas composiciones se emplean conjuntamente con un vehículo o una carga que también posee una alta resistencia mecánica.

10 Las composiciones de la invención también pueden tener la ventaja de que pueden prepararse usando procedimientos de procesamiento farmacéuticos establecidos y pueden emplear materiales que están aprobados para su uso en alimentos o productos farmacéuticos o de estado regulador similar.

15 Las composiciones de la invención también pueden tener la ventaja de que pueden ser más eficaces, ser menos tóxicas, de acción más prolongada, ser más potentes, producir menos efectos secundarios, ser más fácilmente absorbibles, y/o tener un mejor perfil farmacocinético, y/o tener otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles en comparación con las composiciones farmacéuticas conocidas en la técnica anterior, ya sea para uso en el tratamiento del dolor o de otro modo.

20 Dondequiera que se emplee la palabra "aproximadamente" en el presente documento, en el contexto de dimensiones (p. ej., valores, temperaturas, presiones (fuerzas ejercidas), humedades relativas, tamaños y pesos, tamaños de partícula o grano, tamaños de poro, periodos de tiempo, etc.), cantidades (p. ej., cantidades relativas (p. ej., números o porcentajes) de partículas, constituyentes individuales en una composición o en un componente de una composición y cantidades absolutas, tales como dosis de principios activos, números de partículas, etc.), desviaciones (de constantes, grados de degradación, etc.) se apreciará que dichas variables son aproximadas y que pueden variar  $\pm 10\%$ , por ejemplo,  $\pm 5\%$  y preferentemente  $+ 2\%$  (p. ej.,  $\pm 1\%$ ) de los números especificados en el presente documento.

25 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos en los que:

La Figura 1 muestra el perfil de liberación de la base de fentanilo en tampón fosfato (pH 6,8) de los microgránulos de cerámica fabricados de silicato de aluminio (halloysita), empleando Kollicoat MAE 30 DP o agua como líquido de granulación.

35 La Figura 2 muestra el perfil de liberación de la base de fentanilo en etanol (48 %) de los microgránulos de cerámica fabricados de aluminato de calcio, empleando Kollicoat MAE 30 DP o agua como líquido de granulación.

La Figura 3 muestra el perfil de liberación de la base de fentanilo en HCl 0,1 M (pH 1) de los microgránulos de cerámica fabricados de silicato de aluminio (halloysita), empleando Kollicoat MAE 30 DP o agua como líquido de granulación.

40 La Figura 4 muestra el perfil de liberación del tartrato de zolpidem en tampón fosfato (pH 6,8) de los microgránulos de cerámica fabricados de silicato de aluminio (halloysita), empleando Kollicoat MAE30DP, Eudragit FS30D o agua como líquido de granulación.

45 La Figura 5 muestra el perfil de liberación del tartrato de zolpidem en etanol (48 %) de los microgránulos de cerámica fabricados de silicato de aluminio (halloysita), empleando Kollicoat MAE30DP, Eudragit FS30D o agua como líquido de granulación.

La Figura 6 muestra el perfil de liberación de la base de fentanilo en tampón fosfato (pH 6,8) de los microgránulos cerámicos molidos fabricados de silicato de aluminio (halloysita), empleando Kollicoat MAE 30 DP o agua como líquido de granulación.

50 Las Figuras 7 y 8 muestran los perfiles de liberación a temperatura elevada del tartrato de zolpidem en tampón fosfato (pH 6,8) de los microgránulos fabricados de silicato de aluminio (halloysita), empleando Kollicoat MAE 30 DP (Figura 7) o agua (Figura 8) como líquido de granulación.

La Figura 9 muestra los valores medios de las Figuras 7 (perfil inferior) y 8 (perfil superior), respectivamente.

La Figura 10 muestra los perfiles de liberación a 37 °C del tartrato de zolpidem en tampón fosfato (pH 6,8) de los microgránulos fabricados de silicato de aluminio (halloysita), empleando Kollicoat MAE 30 DP (perfil inferior) o

agua (perfil superior) como líquido de granulación.

**Metodología general**

Los microgránulos se fabricaron por extrusión y esferonización.

5 Los excipientes secos, incluyendo materiales cerámicos (silicato de aluminio (Halloysita, Premium); China Clays, Nueva Zelanda) o aluminato de calcio (Doxa AB, Suecia)), el material adyuvante de la microgranulación (celulosa microcristalina; Avicel® PH101; FMC, EE. UU.) y el principio activo (base libre de fentanilo; Johnson Matthey, Macfarlan Smith, RU) o tartrato de zolpidem (Cambrex, EE. UU.) se mezclaron durante 30 minutos en un mezclador de volteo.

10 A continuación se añadió Kollicoat® MAE 30 DP (BASF, Alemania), Eudragit FS 30D (Evonik Degussa GmbH, Alemania), o agua, a la mezcla seca resultante como líquido de granulación con mezclado continuo en un mezclador de alta velocidad.

La masa húmeda se extruyó luego a velocidad constante en pequeñas piezas oblongas (productos extruidos). Los productos extruidos se esferonizaron posteriormente en un esferonizador hasta que se obtuvieron esferas redondas. Los microgránulos se secaron en un horno a 65 °C durante 1-3 horas.

15 Los perfiles de liberación se midieron de acuerdo con el procedimiento de paleta de disolución de la Farmacopea de los Estados Unidos <711>. La velocidad de rotación de la paleta fue de 50 rpm y se usaron diversos medios (tampón fosfato, pH 6,8, solución de HCl 0,1M o etanol (48 %)) con un volumen de 200 ml a 37 °C. Las muestras se recogieron después de 15, 30, 60, 120, 180, 240 y 300 minutos y la cantidad de principio activo se determinó usando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

20 **Ejemplo 1**

Se preparó un lote de 60 g de microgránulos (como con todos los ejemplos descritos en lo sucesivo en este documento, de acuerdo con la metodología general descrita anteriormente) usando 47,2 g de silicato de aluminio (Halloysita), empleando 0,8 g de base de fentanilo como principio activo, 12 g de celulosa microcristalina como material adyuvante de la microgranulación, y 64 g de Kollicoat MAE 30 DP como líquido de granulación.

25 Estos microgránulos también se molieron a mano con una mano de mortero y un mortero a un tamaño más pequeño que los microgránulos originales.

**Ejemplo 2 (Ejemplo comparativo)**

Se preparó un lote de 60 g de microgránulos usando 47,2 g de silicato de aluminio (Halloysita), 0,8 g de base de fentanilo, 12 g de celulosa microcristalina y 33 g de agua purificada como líquido de granulación.

30 **Ejemplo 3**

Se preparó un lote de 60 g de microgránulos usando 47,2 g de aluminato de calcio, 0,8 g de base de fentanilo, 12 g de celulosa microcristalina y 34 g de Kollicoat MAE 30 DP.

**Ejemplo 4 (Ejemplo comparativo)**

35 Se preparó un lote de 60 g de microgránulos usando 38,2 g de aluminato de calcio, 0,8 g de base de fentanilo, 21 g de celulosa microcristalina y 33 g de agua purificada.

**Ejemplo 5**

Se preparó un lote de 60 g de microgránulos usando 47,2 g de silicato de aluminio (Halloysita), 0,8 g de tartrato de zolpidem como principio activo, 12 g de celulosa microcristalina y 84 g de Kollicoat MAE30DP.

**Ejemplo 6 (Ejemplo comparativo)**

40 Se preparó un lote de 60 g de microgránulos usando 47,2 g de silicato de aluminio (Halloysita), 0,8 g de tartrato de zolpidem, 12 g de celulosa microcristalina y 44 g de agua purificada.

**Ejemplo 7**

Se preparó un lote de 60 g de microgránulos usando 47,2 g de silicato de aluminio (Halloysita), 0,8 g de tartrato de zolpidem, 12 g de celulosa microcristalina y 87 g de Eudragit FS30D.

45 **Ejemplo 8 (Ejemplo comparativo)**

Se preparó un lote de 60 g de microgránulos usando 38,2 g de silicato de aluminio (Halloysita), 0,8 g de base de fentanilo, 21 g de celulosa microcristalina y 41 g de agua purificada. Estos microgránulos se molieron a mano con

una mano de mortero y un mortero a un tamaño más pequeño que los microgránulos originales.

#### Perfiles de liberación de las formulaciones de los Ejemplos 1 a 8

5 La Figura 1 muestra el perfil de liberación del principio activo de los microgránulos preparados mediante los Ejemplos 1 y 2 en tampón fosfato (pH 6,8). La liberación del fentanilo fue más lenta por los microgránulos en los que se empleó Kollicoat como líquido de granulación en comparación con el agua.

La Figura 2 muestra el perfil de liberación del principio activo de los microgránulos preparados mediante los Ejemplos 3 y 4 en etanol al 48 %. La liberación de fármaco en etanol fue considerablemente más rápida para los microgránulos fabricados usando agua como líquido de granulación, en comparación con los microgránulos fabricados con Kollicoat.

10 La Figura 3 muestra el perfil de liberación del principio activo de los microgránulos preparados mediante los Ejemplos 1,2, 3 y 4 en HCl 0,1 M (pH 1). La liberación de fármaco en HCl 0,1 M fue considerablemente más rápida para los microgránulos fabricados usando agua como líquido de granulación, en comparación con los microgránulos fabricados con Kollicoat.

15 Las Figuras 4 y 5 muestran el perfil de liberación del principio activo de los microgránulos preparados mediante los Ejemplos 5, 6 y 7 en tampón fosfato (pH 6,8) (Figura 4) y etanol al 48 % (Figura 5). Estas figuras muestran que la liberación de fármaco de estos microgránulos fue más lenta en los dos medios cuando se usaron Kollicoat MAE30DP y Eudragit FS30D como líquido de granulación en comparación con el agua.

20 La Figura 6 muestra el perfil de liberación del principio activo de los microgránulos molidos preparados mediante los Ejemplos 1 y 8 en tampón fosfato (pH 6,8) y etanol al 48 %. Estas figuras muestran que la liberación del fármaco de estos microgránulos fue lenta tanto en tampón como en etanol.

#### Ejemplo 9

El fin de este experimento era evaluar la liberación de microgránulos en un medio caliente, tampón pH 6,8.

Se prepararon dos lotes de microgránulos, uno de acuerdo con la invención (a; 75 g) y uno no de acuerdo con la invención (b; 27,7 g) como se describe en la sección de metodología general anterior, que comprenden:

25 (a) 47,2 g de silicato de aluminio (Halloysita), 0,8008 g de tartrato de zolpidem como principio activo, 12,0 g de celulosa microcristalina y 84,4 g de Kollicoat MAE30DP; y  
(b) 38,2 g de silicato de aluminio (Halloysita), 0,8002 g de tartrato de zolpidem como principio activo, 21,0 g de celulosa microcristalina y 43,87 g de agua.

30 Se colocaron aproximadamente 150 mg de muestras de los microgránulos en un vaso de precipitados de 250 ml que contenía 200 ml de tampón fosfato previamente calentado a pH 6,8. El vaso de precipitados se colocó en una placa agitadora caliente y se usó un agitador magnético durante el experimento.

La temperatura del tampón fosfato se midió a los 0, 10 y 30 minutos y se tomaron muestras del vaso de precipitados a los 10 y 30 minutos, respectivamente, y posteriormente se analizaron cromatográficamente con HPLC.

Las temperaturas medidas se tabulan en la Tabla 1 a continuación.

35

Tabla 1

Muestra	Cantidad de microgránulos (mg)	Temp (°C) (0 min)	Temp (°C) (10 min)	Temp (°C) (30 min)
(a)				
Lote 1	151,6	79,3	80,5	76,6
Lote 2	155,5	64,6	58,5	51,7
Lote 3	150,4	64,0	87,0	78,1
Lote 4	151,8	59,0	48,7	39,8
(b)				
Lote 1	150,7	67,5	73,8	77,3
Lote 2	153,8	62,3	53,1	50,1
Lote 3	151,5	73,0	76,8	77,0
Lote 4	152,9	68,0	56,8	43,9

La Figura 7 muestra el perfil de liberación del Zolpidem de los microgránulos preparados mediante el Ejemplo 9 en tampón fosfato (pH 6,8) de cada uno de los lotes 1 a 4 de los microgránulos (a) (preparados de acuerdo con la invención).

5 La Figura 8 muestra el perfil de liberación del Zolpidem de los microgránulos preparados mediante el Ejemplo 9 en tampón fosfato (pH 6,8) de cada uno de los lotes 1 a 4 de los microgránulos (b) (no preparados de acuerdo con la invención).

La Figura 9 muestra los valores medios de las Figuras 7 (perfil inferior) y 8 (perfil superior), respectivamente.

10 La Figura 10 muestra el perfil de liberación del Zolpidem de los microgránulos preparados mediante el Ejemplo 9 en tampón fosfato (pH 6,8) a aproximadamente 37 °C de los microgránulos (a) (perfil inferior) y (b) (perfil superior), respectivamente.

Tomados en conjunto, estas figuras muestran que la liberación de fármaco de los microgránulos preparados de acuerdo con la invención es mucho más lenta en todos los casos.

15 Los ejemplos anteriores muestran que, empleando un agente formador de película como parte de un líquido de granulación, es posible obtener una liberación sostenida de la sustancia activa en tampón, etanol y a pH bajo. Además, el perfil de liberación se ve menos afectado por la molienda en comparación con los microgránulos que se han fabricado con agua como líquido de granulación.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende una red sólida y continua, que comprende un excipiente con una alta resistencia mecánica, cuya red también comprende poros, dentro de cuyos poros se entremezcla una mezcla de un principio activo y un agente formador de película, **caracterizada porque** el agente formador de película es un material de revestimiento entérico y porque dichos poros se forman durante la producción de la composición, en la que el excipiente se basa en uno o más materiales cerámicos o se basa en uno o más materiales geopoliméricos.
2. Una composición según la reivindicación 1, en la que el excipiente es inorgánico.
- 10 3. Una composición según la reivindicación 1 o en la reivindicación 2, en la que el principio activo que se emplea es un analgésico opioide.
4. Una composición según la reivindicación 3, en la que el analgésico opioide se selecciona entre buprenorfina, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo y fentanilo.
5. Una composición según la reivindicación 1, en la que el excipiente se basa en uno o más materiales cerámicos, y en la que el material cerámico es un aluminato de calcio o un silicato de aluminio, o una halloysita.
- 15 6. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el tamaño de grano del excipiente está por debajo de aproximadamente 20 µm.
7. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agente formador de película es un copolímero procedente de ácido metacrílico y acrilato de etilo o un polímero metacrílico neutro.
- 20 8. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un material adyuvante de la microgranulación.
9. Una composición según la reivindicación 8, en la que el material adyuvante de la microgranulación es celulosa microcristalina.
10. Un procedimiento de preparación de una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende mezclar el excipiente de alta resistencia mecánica y el principio activo y luego añadir el agente formador de película junto con, o en, un líquido, proporcionando así un granulado húmedo.
- 25 11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende además:
- (I) extrusión del granulado;
- (II) esferonización;
- (III) secado; y/o
- 30 (IV) endurecimiento.
12. Una composición que puede obtenerse mediante un procedimiento como se define en las reivindicaciones 10 u 11.
13. Una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o 12 para su uso como medicamento.
- 35 14. Una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 3 o 4 a 9 o 12 (cuando depende de la reivindicación 3), para su uso en el tratamiento del dolor.
15. El uso de una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 3 o 4 a 9 o 12 (cuando depende de la reivindicación 3), para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor.
- 40

Figura 1

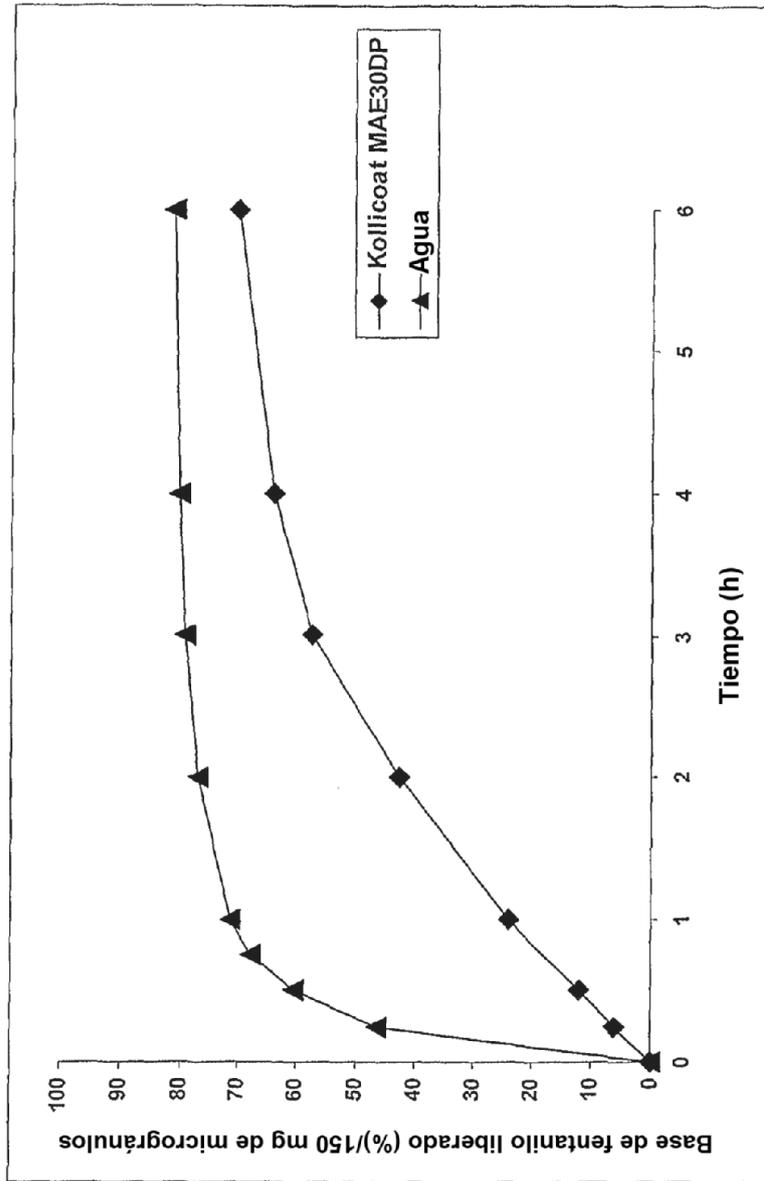


Figura 2

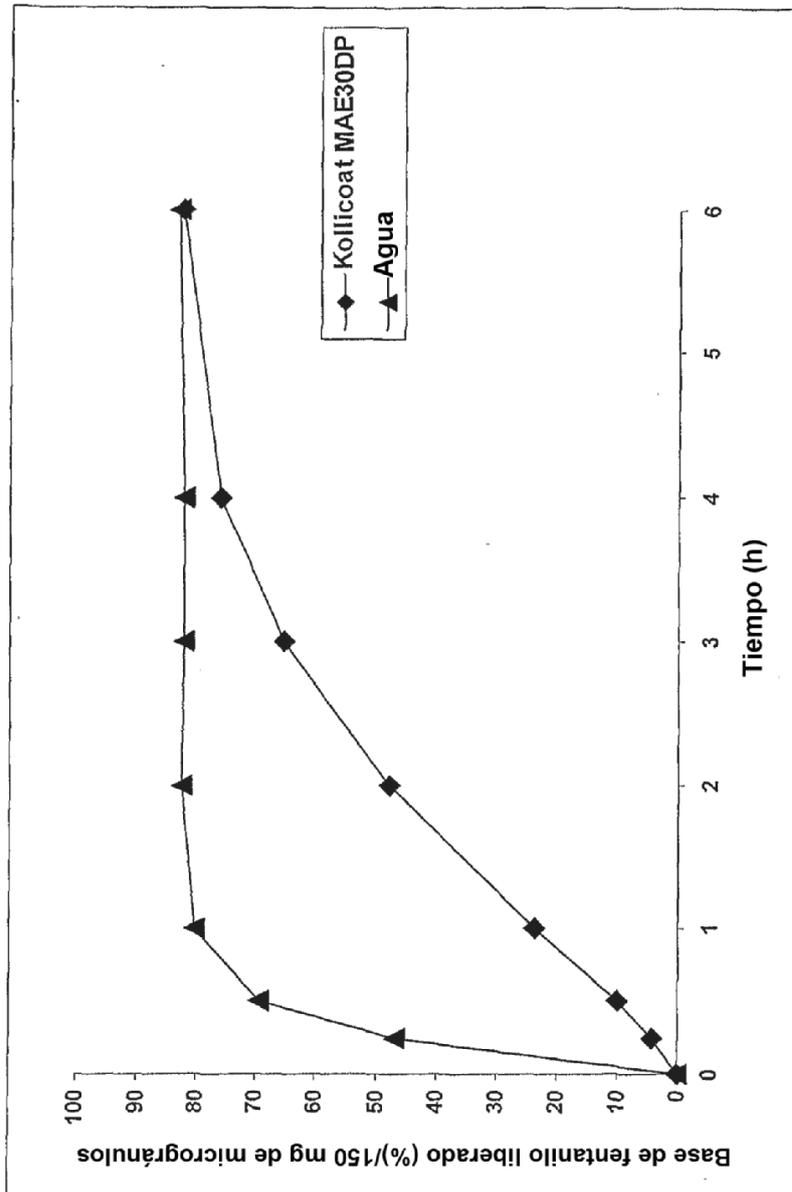


Figura 3

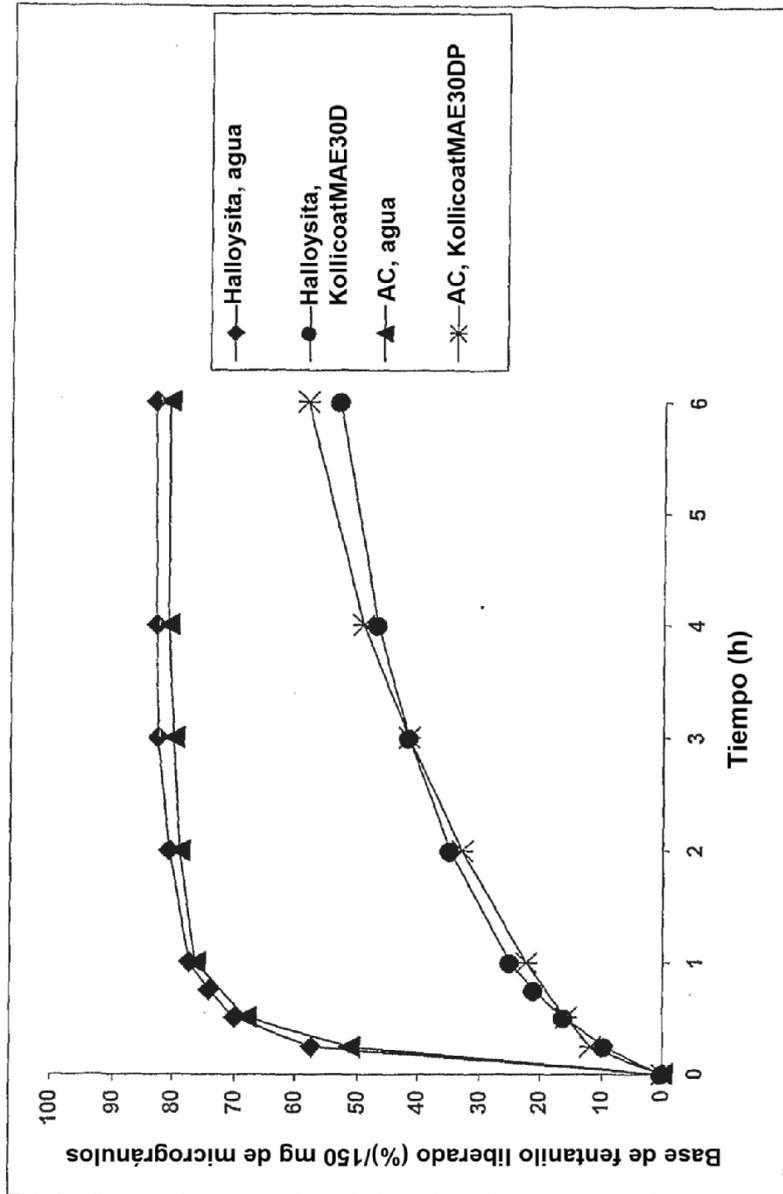


Figura 4

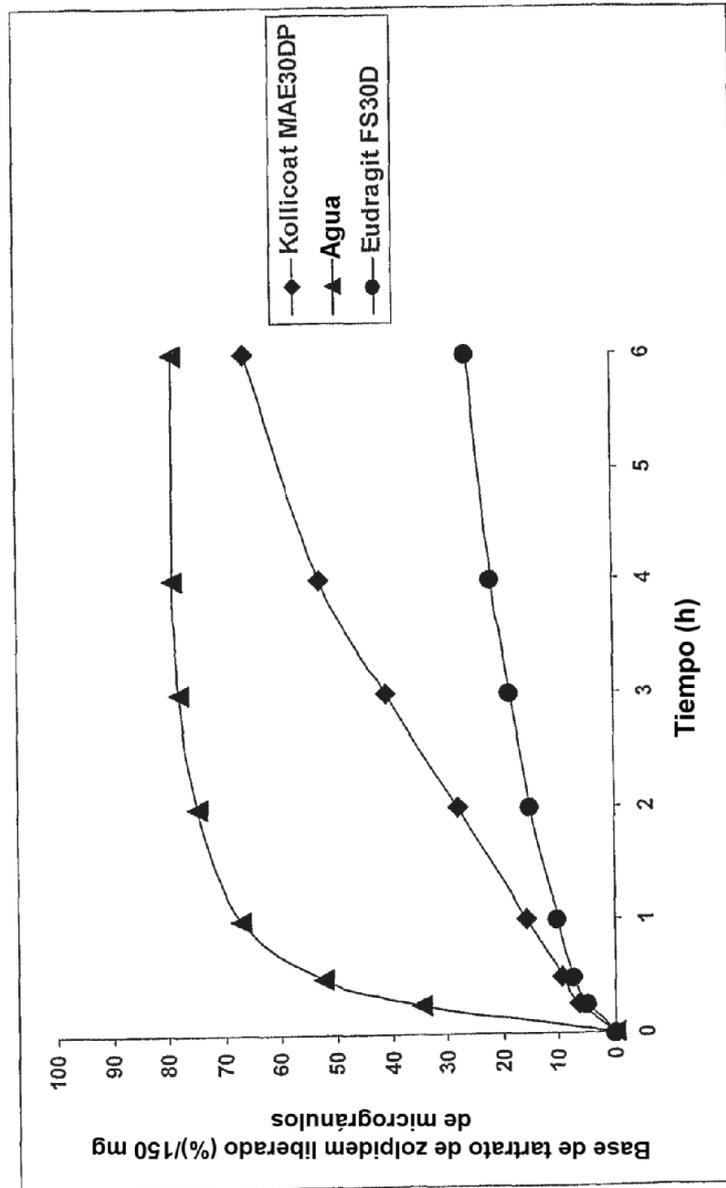


Figura 5

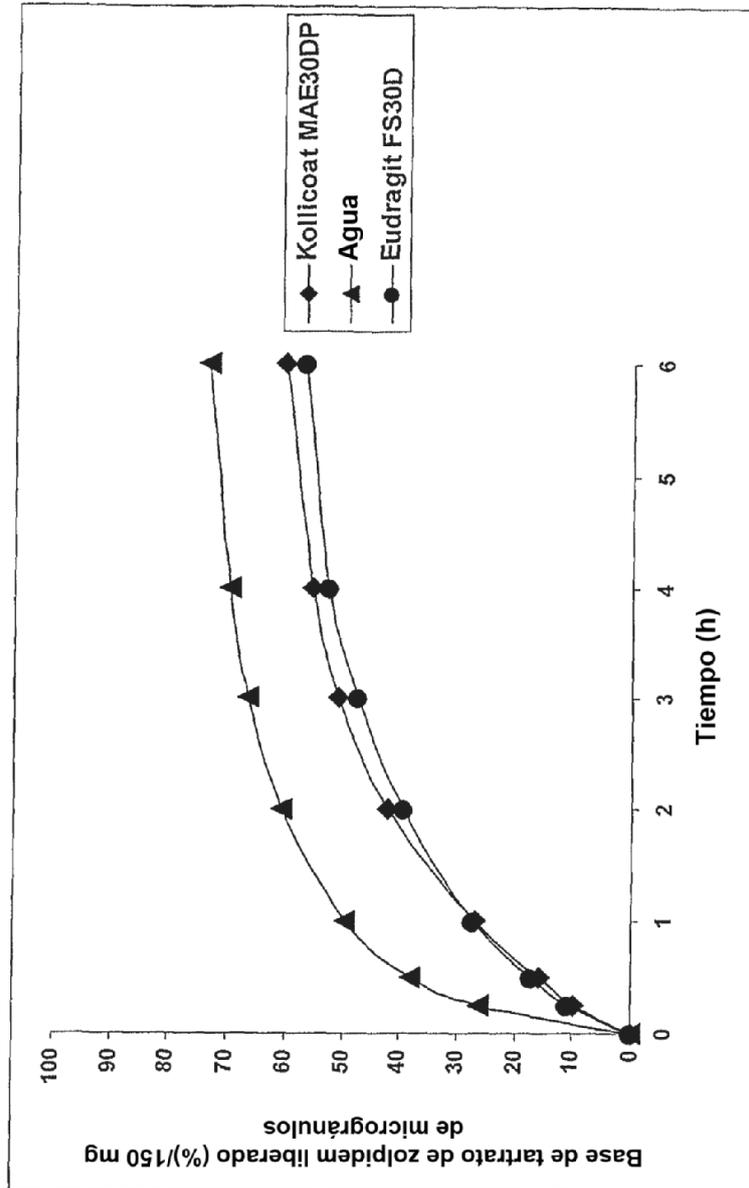


Figura 6

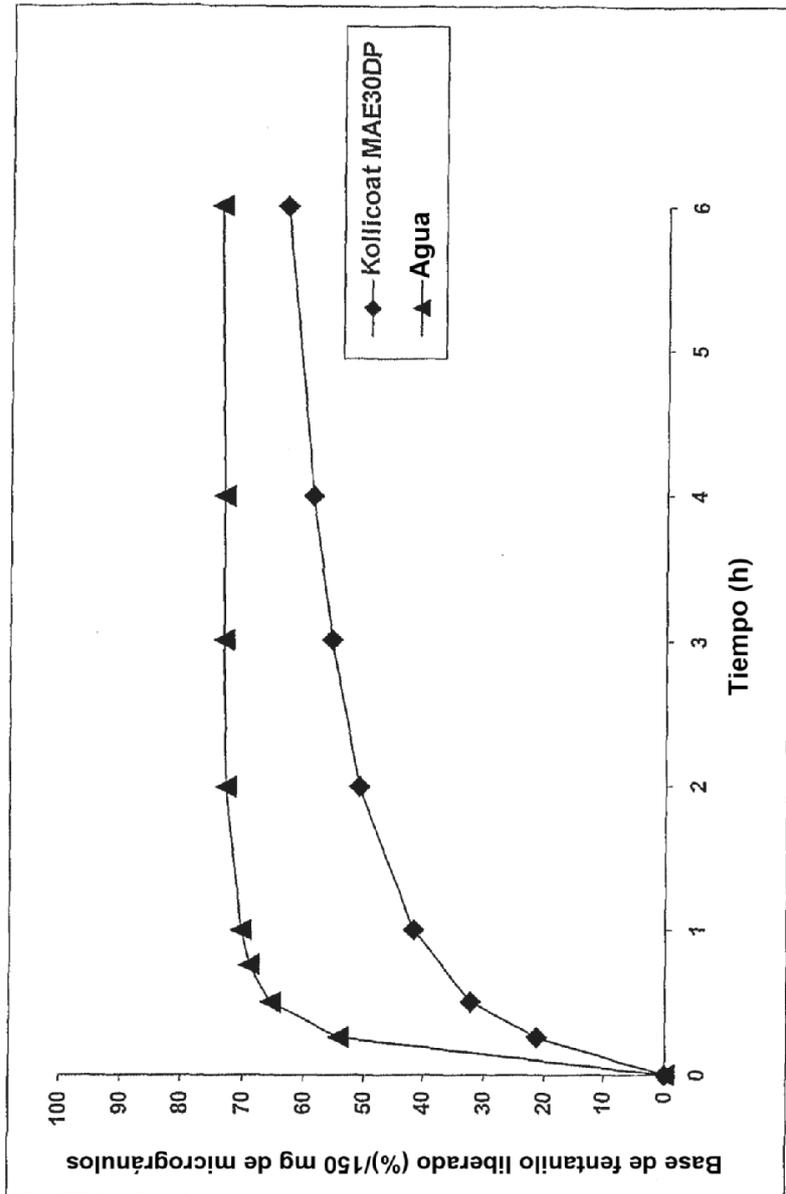


Figura 7

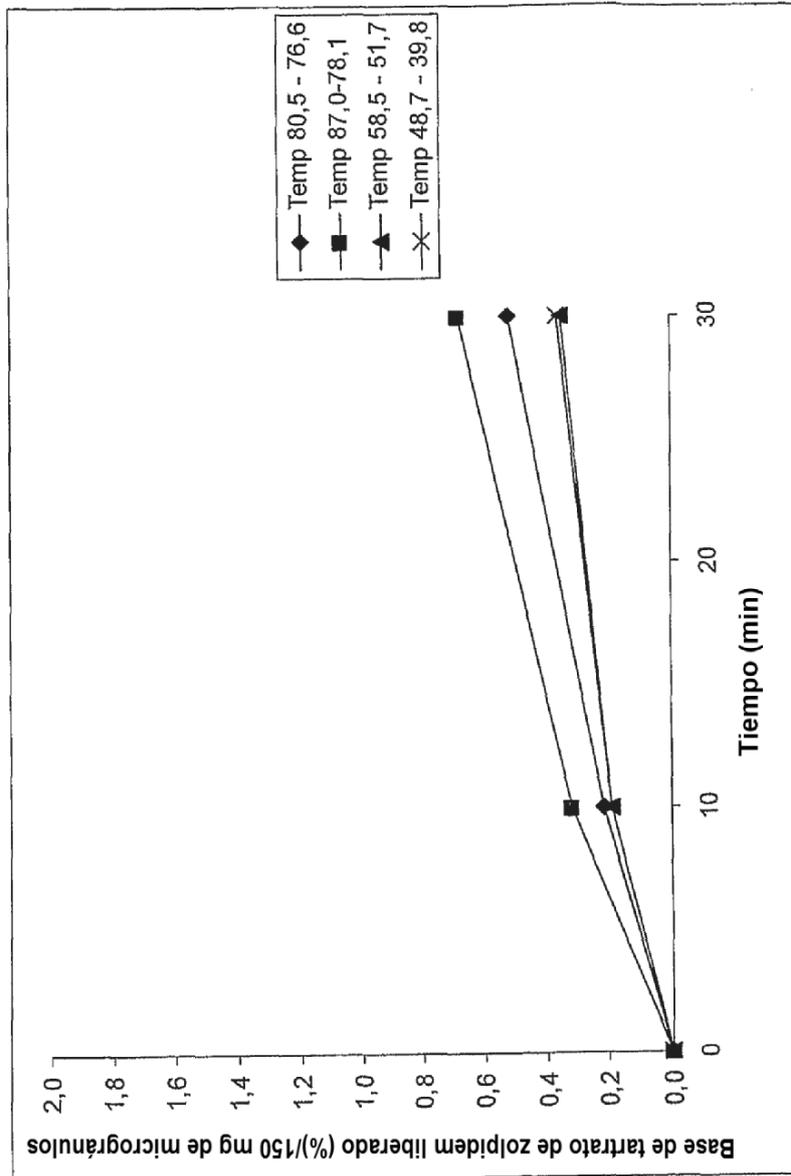


Figura 8

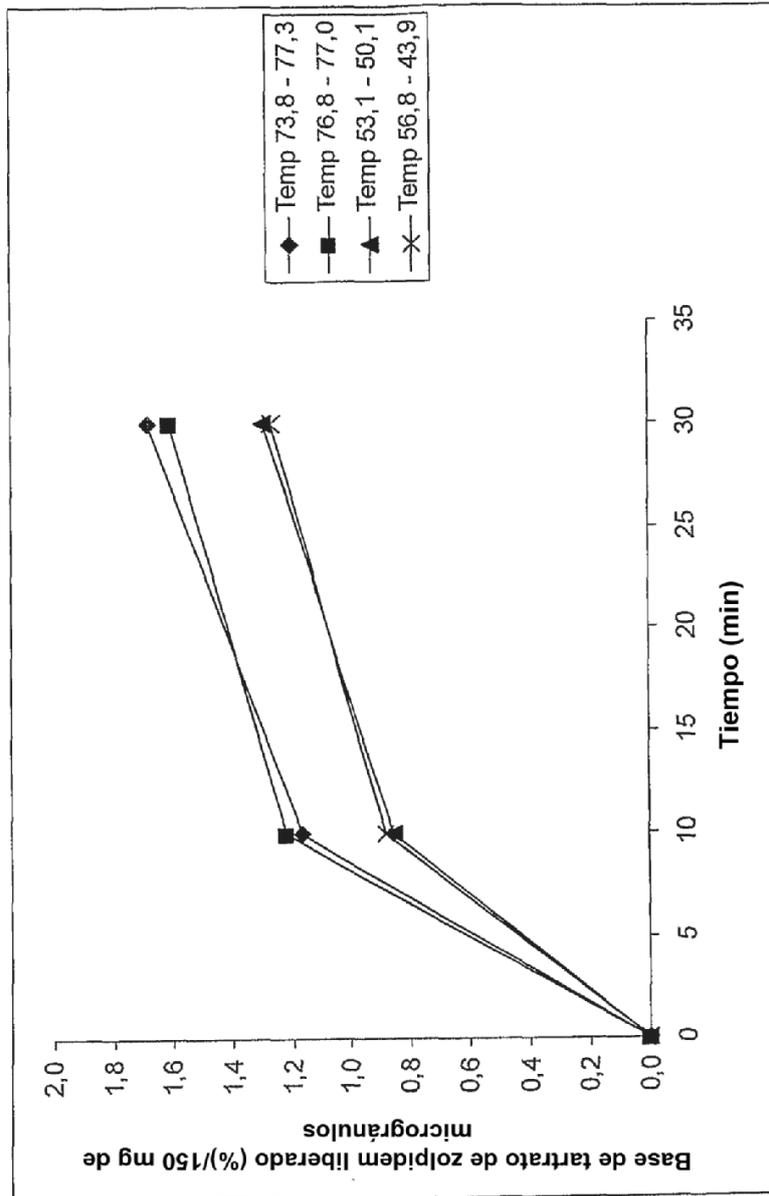


Figura 9

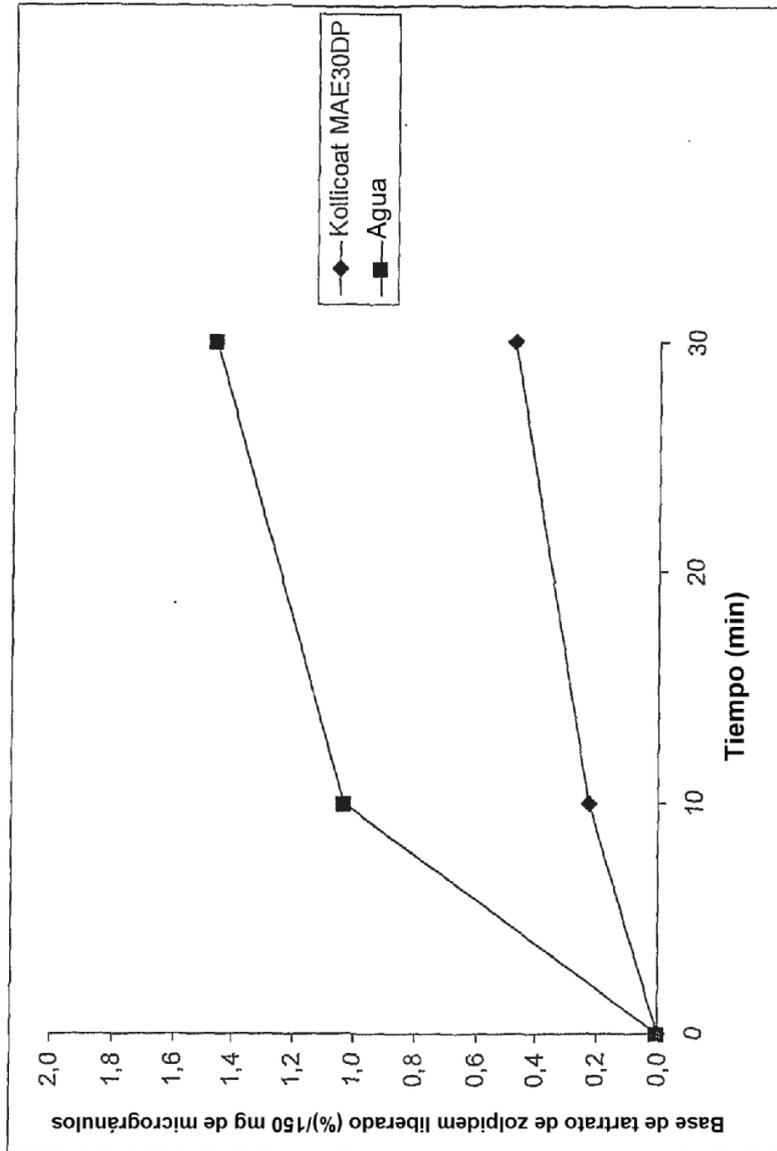


Figura 10

